

CH

T S2/5/1

2/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004345588

WPI Acc No: 1985-172466/198529

XRAM Acc No: C85-075279

**Pharmaceutical compsn. with controlled release of therapeutic material -
contain polymer(s), lipophilic and or agent, medicinal material and opt.
carrier**

Patent Assignee: BREMECKER K (BREM-I)

Inventor: BREMECKER K D

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| DE 3400106 | A | 19850711 | DE 3400106 | A | 19840104 | 198529 B |

Priority Applications (No Type Date): DE 3400106 A 19840104

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|-----|----|----------|--------------|
| DE 3400106 | A | | 19 | | |

Abstract (Basic): DE 3400106 A

The compsns. contain: (a) one or more natural and/or partly synthetic and/or fully synthetic physiologically compatible polymers, (b) one or more physiologically compatible lypiphilic and/or hydrophilic solvents and/or swelling agents for dissolving and/or swelling the polymers, (c) one or more therapeutically active medicinal materials and opt. (d) physiologically compatible carriers and/or auxiliaries.

USE/ADVANTAGE - The compsns. can be used as tablets, pills, capsules, powders, suppositories, pastes, ointments, emulsions, gels, solns., suspensions or aerosols, for oral, rectal or vaginal application. The compsns. do not irritate the mucous membranes, are non-toxic and are prepd. easily. The release of the medicinally active material is independent of external effects and place of application.

/0

Title Terms: PHARMACEUTICAL; COMPOSITION; CONTROL; RELEASE; THERAPEUTIC;
MATERIAL; CONTAIN; POLYMER; LIPOPHILIC; AGENT; MEDICINE; MATERIAL; OPTION
; CARRY

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-031/40

File Segment: CPI

?

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3400106 A1

21 Aktenzeichen: P 34 00 106.9
22 Anmeldetag: 4. 1. 84
43 Offenlegungstag: 11. 7. 85

51 Int. Cl. 4:
A61K 9/00

A 61 K 9/22
A 61 K 9/52
A 61 K 31/405
A 61 K 31/19
A 61 K 31/34
A 61 K 31/52
A 61 K 31/55

DE 3400106 A1

71 Anmelder:
Bremercker, Klaus-Dieter, Dr., 3550 Marburg, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

54 Pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter Arzneistoff-Freisetzung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter Arzneistoff-Freisetzung, die ein oder mehrere natürliche und/oder partialsynthetische und/oder vollsynthetische physiologisch verträgliche Polymere, ein oder mehrere zum Lösen und/oder Quellen der Polymeren geeignete, physiologisch verträgliche lipophile und/oder hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel, einen oder mehrere therapeutisch wirksame Arzneistoffe sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten und oral, rektal oder vaginal in fester, flüssiger oder halbfester Form direkt oder in Kapseln oder sonstige Hüllen gefüllt appliziert werden können. Die Zubereitungen zeichnen sich durch gute Schleimhautverträglichkeit aus und sind technisch einfach zu realisieren.

DE 3400106 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 05 1. Pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter Arzneistoff-Freisetzung, enthaltend
- a) ein oder mehrere natürliche und/oder partialsynthetische und/oder vollsynthetische physiologisch verträgliche Polymere,
- 10 b) ein oder mehrere zum Lösen und/oder Quellen der Polymeren geeignete, physiologisch verträgliche lipophile und/oder hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel,
- c) einen oder mehrere therapeutisch wirksame Arzneistoffe sowie
- 15 d) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Träger- und/oder Hilfsstoffe.
2. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten,
- 20 Dragees, Kapseln, Pulvern, Zäpfchen, Pasten, Salben, Emulsionen, Gelen, Lösungen, Suspensionen oder Aerosolen vorliegen, die oral, rektal oder vaginal appliziert werden können.
- 25 3. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere Polymere aus der Gruppe Polysaccharide, Proteine, Polyolefine oder deren Derivate enthalten.
- 30 4. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere natürliche Polymere aus der Gruppe Cellulose, Stärke, Glykogen, Gummi arabicum, Galactomannan, Guar-Gummi, Pectin, Tragant, Alginat oder Gelatine oder Derivate
- 35 der genannten Polymere enthalten.

- 05 5. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere partialsynthetische Polymere aus der Gruppe Dextrane, Cellulose, Stärke, Gelatine oder Casein oder Derivate der genannten Polymeren enthalten.
- 10 6. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere vollsynthetische Polymere aus der Gruppe Polyethylen, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure oder Polyvinylpyrrolidon oder Derivate der genannten Polymeren enthalten.
- 15 7. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Polymere Polyacrylate und/oder Cellulose und/oder deren Derivate enthalten.
- 20 8. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Polymere Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Methylcellulose und/oder Ethylcellulose und/oder Celluloseacetat-Phthalat und/oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Carboxymethylcellulose und/oder Polyacrylsäure und/oder Polymethacrylsäure enthalten.
- 25 9. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie eines oder mehrere Polymere in einer Konzentration von 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 25 Gew.-%, enthalten.
- 30 10. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als lipophile Lösungs- und/oder Quellmittel Paraffine und/oder Wachse und/oder Öle und/oder Fette enthalten.
- 35

11. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel Wasser und/oder ein- oder mehrwertige Alkohole und/oder Glykole und/oder Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen enthalten.
- 05
12. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel Ethanol und/oder Glycerin und/oder Ethylenglykol und/oder Propylenglykol und/oder Polyethylenglykol enthalten.
- 10
13. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie Lösungs- und/oder Quellmittel in Konzentrationen von 25 bis 98 Gew.-%, bevorzugt in Konzentrationen von 65 bis 95 Gew.-%, enthalten.
- 15
14. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als therapeutisch wirksame Arzneistoffe Antirheumatica, Anti-phlogistica, Antiepileptica, Antitussiva, Antihypertonica, Antihistaminica, Anticoagulantien, Darmtherapeutica, Cytostatica oder Cardiaca enthalten.
- 20
15. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Träger und Hilfsstoffe gegebenenfalls kolloidale Kieselsäure, Bentonit, Veegum, Erdnußöl, Rizinusöl, Neutralöl, Sesamöl und/oder flüssige bzw. feste Paraffine enthalten.
- 25
- 30
16. Pharmazeutische Zubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Träger und Hilfsstoffe gegebenenfalls kolloidale Kieselsäure in
- 35

Konzentrationen von 0,5 bis 20 Gew.-%, Bentonit in
Konzentrationen von 1 bis 15 Gew.-%, Veegum in Konzen-
trationen von 1 bis 15 Gew.-%, und/oder Erdnußöl, Ri-
zinusöl, Neutralöl, Sesamöl und/oder flüssige und/oder
feste Paraffine in Konzentrationen von 5 bis 75 Gew.-%
enthalten.

05

10

15

20

25

30

35

VON KREISLER SCHÖNWALD EISHOLD FUES
VON KREISLER KELLER SELTING WERNER

3400106

5.

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. W. Eishold † 1981
Dr.-Ing. K. Schönwald
Dr. J. F. Fues
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler
Dipl.-Chem. Carola Keller
Dipl.-Ing. G. Selting
Dr. H.-K. Werner

Dr. Klaus-Dieter Bremecker
Höhenweg 78
355 Marburg

DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF
D-5000 KÖLN 1

AvK/KoG/m 03.01.1984

Pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter
Arzneistoff-Freisetzung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter Arzneistoff-Freisetzung.

Die spezielle Indikation zahlreicher Arzneistoffe macht es notwendig, den applizierten pharmazeutischen Wirkstoff unter speziellen Bedingungen in einem vorbestimmten Körperorgan freizusetzen oder für eine Liberation einer geringen Dosis des Wirkstoffs über längere Zeit Sorge zu tragen. Dies wird einerseits dadurch bedingt, daß hochwirksame Arzneistoffe unter bestimmten physiologischen Bedingungen, z.B. im Magen, nicht stabil sind und zum Teil unwirksam werden oder spezielle Applikationsformen eine Wirkstoffliberation erst unter bestimmten Bedingungen erfordern; andererseits ermöglicht eine gesteuerte Wirkstoff-Freisetzung am Liberationsort eine Aufrechterhaltung einer für die Wirksamkeit des Arzneimittels ausreichenden Konzentration bei gleichzeitiger Reduzierung der Einnahmedosis.

Verfahren zur Herstellung von sogenannten Retard-Formen bestimmter Arzneimittel sind seit langer Zeit bekannt. So können den

- 7 -

. 6 .

Wirkstoff enthaltende Granulate oder Pulver mit Polymeren, z.B. Methylmethacrylat-Methacrylsäure-Copolymeren, überzogen werden, wie es in der JA-A 53 081 613 beschrieben wird.

05

GB-PS 2 009 698, DE-AS 19 17 930 sowie US-PS 3 576 759 offenbaren die Einbettung pharmazeutisch wirksamer Stoffe in Polymerlösungen und anschließende Entfernung des Lösungsmittels. Bei dieser Verfahrensweise werden
10 Mikrokapseln erhalten, deren Wände aus drei alternierenden Schichten hydrophiler bzw. hydrophober Materialien bestehen.

15

Arzneimittel lassen sich z.B. vor der Einwirkung von Magensäure auch dadurch schützen, daß sie an geeignete Austauschharze gebunden werden. Dies ermöglicht auch eine Abgabe der pharmazeutisch wirksamen Substanz an den Organismus mit niedriger und gleichförmiger Geschwindigkeit. Eine Beschreibung findet sich z.B. in
20 der US-PS 4 205 060.

25

Das Verpressen von Wirkstoff und geeigneten Polymeren zu einer pharmazeutisch applizierbaren Matrix wird in der DE-OS 26 51 441 offenbart. In der DE-CS 22 64 074, der DE-OS 22 60 740 sowie der DE-OS 28 34 373 wird die Koazervation von Wirkstoff-Hilfsstofflösungen durch gezieltes Überschreiten der Löslichkeit beansprucht. Es lassen sich auf diesem Wege selbst hochempfindliche Arzneistoffe, beispielsweise enzymhaltige Arzneimittel, applizieren und am gewünschten Wirkungsort in
30 kleinen Dosen freisetzen.

35

Eine kontinuierliche Freisetzung kleinerer Wirkstoffmengen über einen längeren Zeitraum hinweg ist eben-

- 1 -
. 7.

falls mit neueren Systemen wie z.B. OROS (Osmotical Regulated Oral System) möglich, wie sie z.B. in P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Aufl. und H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, Pharm. Technologie, G.Thieme-Verlag Stuttgart 1978 beschrieben sind. Durch eine kleine Öffnung in der Kapselwand wird kontinuierlich die pharmazeutisch wirksame Substanz an die Umgebung abgegeben, wodurch eine hinreichende Konzentration des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum hinweg aufrecht erhalten werden kann.

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung oder von Arzneimitteln, die ihren Wirkstoff nicht unmittelbar am Applikationsort, sondern erst nach Durchlaufen einer Reihe von Organen freisetzen, sind jedoch in der Regel sehr aufwendig. Bei speziellen Arzneiformen ist die Verzögerung der Wirkstoffliberation nur schwer oder gar nicht zu realisieren. Zudem treten in vivo bei der Applikation einiger Retard-Arzneimittel erhebliche Probleme auf; so werden z.B. Matrix-Tabletten sowie das Applikationssystem OROS häufig im Zusammenhang mit Darmperforationen genannt. Neben physiologischen Verträglichkeitsproblemen ist vor allem häufig eine physikalisch-chemische Inkompatibilität zu beobachten, zu deren Vermeidung ein hoher technischer Aufwand betrieben werden muß.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstoff-Freisetzung zu entwickeln, die nicht nur den physiologischen Verhältnissen angepaßt sind, sondern auch einen Wirkstoff der Zielvorgabe entsprechend freisetzen, ohne daß dabei eine zu hohe lokale Wirkstoff-Konzentration auftritt. Zudem sollte ein System gefunden werden, das technisch leicht realisierbar ist und eine Vielzahl von Wirk-

- 8 -

stofften mehreren möglichen Applikationsformen zugänglich machen könnte, wobei eine mechanische Reizung in der Umgebung des Liberationsortes, z.B. des Magen-Darm-Trakts, durch scharfe Kanten oder Ecken sorgfältig zu vermeiden war. Je nach Konsistenz bzw. Formgebung der Zubereitung sollte eine Verabreichung sowohl oral über den Gastrointestinaltrakt als auch rektal oder vaginal möglich sein. Außerdem sollte versucht werden, die Kinetik der Freisetzung der Wirkstoffe durch vorgegebene Parameter zu beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen mit gesteuerter Arzneistoff-Freisetzung, die ein oder mehrere natürliche und/oder partialsynthetische und/oder vollsynthetische physiologisch verträgliche Polymere, ein oder mehrere zum Lösen und/oder Quellen der Polymeren geeignete, physiologisch verträgliche lipophile und/oder hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel, einen oder mehrere therapeutisch wirksame Arzneistoffe sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Träger- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Als Polymere können sowohl natürliche Polymere als auch partialsynthetische oder synthetische oder Mischungen verschiedener Polymerer aus den genannten Gruppen eingesetzt werden. Dabei werden unter Polymeren in erster Linie Polysaccharide, Proteine, Polyolefine, Polyvinylverbindungen oder deren Derivate verstanden.

Polymere natürlichen Ursprungs im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise natürliche Polymere wie Cellulose, Stärke, Glykogen, Gummi arabicum, Galactomannan, Guar-Gummi, Pectin, Tragant, Alginat oder Gelatine. Auch Derivate der genannten Biopoly-

mere, wie z.B. Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, eignen sich als Polymere.

05

Als partialsynthetische Polymere werden beispielsweise Dextrane, Cellulose und deren Derivate, Stärke und deren Derivate, Gelatine und deren Derivate, oder Casein und dessen Derivate verwendet, beispielsweise Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat-Phthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat.

10

15

20

Es sind jedoch auch vollsynthetische Polymere einsetzbar; pharmazeutische Zubereitungen der vorliegenden Erfindung enthalten beispielsweise Polyethylen, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon oder deren Derivate. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden partialsynthetische oder vollsynthetische Polymere den natürlichen Polymeren vorgezogen. Dies ist insbesondere dadurch bedingt, daß Polymere natürlichen Ursprungs unter physiologischen Bedingungen u.U. abgebaut werden und dadurch die Kinetik der Freisetzung von Wirkstoffen aus den pharmazeutischen Zubereitungen in nicht immer vollständig kontrollierbarer Weise verändern.

25

30

35

Die Molekulargewichte bzw. Polymerisationsgrade der genannten Polymeren können in weiten Grenzen schwanken. Grundsätzlich sind Polymere niederer oder hoher Polymerisationsgrade gleich gut verwendbar, so lange sie sich in einem gewünschten und physiologisch verträglichen Lösungs- und/oder Quellmittel-System lösen und/oder quellen lassen. Überraschenderweise lassen sich durch die Wahl von Polymeren bestimmter Polymerisationsgrade nicht nur die Konsistenz der pharmazeutischen Zubereitungen und damit auch

- 8 - 10.

ihre Applikationsform, sondern auch die Kinetik der Freisetzung des Wirkstoffs in gewünschter Weise steuern. So führt beispielsweise eine Erhöhung des Molekulargewichts des verwendeten Polymeren, bei ansonsten gleichbleibenden Parametern, zu einer Erniedrigung der Liberationsgeschwindigkeit des formulierten Arzneistoffes.

Pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten die genannten Polymeren in einer Menge von 0,1 bis 40 Gew.-%. Insbesondere sind die bevorzugten partiälsynthetischen oder auch vollsynthetischen Polymeren in Konzentrationen von 0,1 bis 25 Gew.-% enthalten. Eine Erhöhung der Polymerenkonzentration hat eine Erniedrigung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs zur Folge, so daß auch über diesen Parameter eine Steuerung der Liberation möglich ist.

Von den genannten Polymeren sind für pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung insbesondere Polyacrylatderivate, wie sie z.B. unter dem Namen Eudragit^R oder Eudispert^R im Handel erhältlich sind, bzw. Cellulosederivate, wie Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, wie sie z.B. unter dem Namen Klucel^R oder Methocel^R erhältlich sind, geeignet.

Eines oder auch mehrere der genannten Polymere werden zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. in einem Quellmittel gequollen. Es sind dafür beliebige lipophile und/oder hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel geeignet, sofern sie physiologisch verträglich sind und eine Auflösung bzw. Quellung des verwendeten Polymeren bewirken.

Als lipophile Lösungs- und/oder Quellmittel werden flüssige oder feste Paraffine, Wachse, Öle oder Fette oder auch Mischungen der genannten Substanzen in beliebigem Verhältnis verwendet. Geeignete hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel sind Wasser, ein- oder
05 mehrwertige Alkohole, Glykole, Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen oder Mischungen der genannten hydrophilen Lösungs- und Quellmittel in beliebigem Verhältnis.

Für pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung werden bevorzugt hydrophile Lösungs- und/oder Quellmittel verwendet. Von diesen sind insbesondere Ethanol, Glycerin, Ethylenglykol, Propylenglykol oder Polyethylenglykole unterschiedlichen Molekulargewichts, oder auch Mischungen der genannten Lösungsmittel geeignet. Die mittleren Molekulargewichte der Polyethylenglykole liegen dabei bevorzugt zwischen
10 300 und 6 000.
15

Pharmazeutische Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten die genannten Lösungs- und/oder Quellmittel in Konzentrationen von 25 bis 98 Gew.-%, bevorzugt in Konzentrationen von 65 bis 95 Gew.-%.
20

Die Wahl des Lösungs- und/oder Quellmittels unterliegt dabei keinerlei Beschränkungen, solange es physiologisch verträglich und zur Bildung von Lösungen oder Quellungen der genannten Polymeren geeignet ist. Vielmehr läßt sich durch die Wahl des Lösungs- und/oder Quellmittels oder auch seiner Konzentration die Kinetik der Freisetzung der in den pharmazeutischen Zubereitungen enthaltenen Wirkstoffe steuern sowie auch die Applikationsform der Zubereitung in weiten Grenzen beeinflussen. So werden Wirkstoffe, die in einem hydrophilen Lösungsmittel suspendiert oder emulgiert
25 sind, mit geringerer Geschwindigkeit freigesetzt als
30
35

wenn sie in einem Lösungsmittel gelöst wären. Andererseits können die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung, je nach eingesetzten Polymeren und Lösungs- und/oder Quellmitteln, als feste, halbfeste oder flüssige Zubereitungen hergestellt werden. Feste Systeme sind z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln oder Pulver, die durch Pressen, Gießen, Granulieren oder Füllen in Gelatinekapseln hergestellt werden, sowie auch Gele.

Halbfeste Systeme sind beispielsweise Zäpfchen, Pasten oder ähnliches, die durch Schmelzen und Erstarren in Formen, Strangpressen oder einfaches Vermischen mit geeigneten Träger- und Hilfsstoffen hergestellt werden können. Ebenfalls können halbfeste Massen als Füllungen für Weichgelatine-Kapseln eingesetzt werden.

Flüssige Zubereitungen sind beispielsweise Emulsionen, Lösungen, Suspensionen oder Aerosole, die gegebenenfalls auch weitere Träger- und Hilfsstoffe enthalten.

20

Pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung können eine große Vielzahl therapeutisch wirksamer Arzneistoffe enthalten. Insbesondere sind Antirheumatica, Antiphlogistica, Antiepileptica, Antitussiva, Antihypertonica, Antihistaminica, Anticoagulantien, Darmtherapeutica, Cytostatica und Cardiaca für eine Verabreichung mit erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen geeignet, da eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung mit konstanter Konzentration über einen längeren Zeitraum erwünscht ist und gegebenenfalls einzelne Wirkstoffe, z.B. während der Passage durch den Magen, vor dem Abbau geschützt werden. Andererseits kann aber auch ein inniger Kontakt zur Darmschleimhaut sichergestellt werden, wenn dies bei

35

bestimmten Inhaltsstoffen, wie z.B. bei Proteinen und Protein-ähnlichen Substanzen zur Schleimhautapplikation, erforderlich ist.

05 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen können gegebenenfalls zusätzlich Träger- und Hilfsstoffe enthalten, die für die Aufrechterhaltung bestimmter galenischer Eigenschaften oder die Wahl einer bestimmten Applikationsform notwendig sind. Es können dafür beispielsweise kolloidale Kieselsäure, Bentonit, Veegum, 10 Erdnußöl, Rizinusöl, Neutralöl (Miglyol^R), feste oder flüssige Paraffine oder andere Substanzen verwendet werden. Dabei enthalten die Zubereitungen kolloidale Kieselsäure in Konzentrationen von 0,5 bis 20 Gew.-%, Bentonit in Konzentrationen von 1 bis 15 Gew.-%, 15 Veegum in Konzentrationen von 1 bis 15 Gew.-%, und/oder Erdnußöl, Rizinusöl, Neutralöl, Sesamöl und flüssige und feste Paraffine in Konzentrationen von 5 bis 75 Gew.-%.

20 Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung weisen gegenüber Retard-Arzneimitteln aus dem Stand der Technik zahlreiche Vorteile auf. So wird erreicht, daß die Freisetzung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe von äußeren Einflüssen (z.B. Temperatur, pH-Wert) am Applikationsort nahezu unabhängig 25 ist, sondern nur durch die Natur des Polymeren, den Charakter des Lösungs- und/oder Quellmittels und deren Konzentrationen gesteuert wird. So führen eine Erhöhung des Molekulargewichts und/oder der Konzentration des Polymeren in den erfindungsgemäßen Zubereitungen 30 zu einer Verringerung der Liberationsgeschwindigkeit der Wirkstoffe. Je langsamer die Zubereitungen erodiert werden, desto geringer ist die Freisetzungsgeschwindigkeit.

Die genannten Polymeren wie auch Lösungs- und Quellmittel sind nach dem derzeitigen Stand des Wissens absolut unbedenklich. Es kann außerdem in Abhängigkeit vom Wirkstoff, dem Molekulargewicht des Polymeren und der Natur des Lösungs- und Quellmittels diejenige Applikationsform ausgewählt werden, mit der der Wirkstoff dem Körper optimal zugeführt werden kann. Je ausgeprägter dabei die physikalische und/oder chemische Sorption des pharmazeutischen Wirkstoffs an das Polymere ist, desto geringer ist die Freisetzungsgeschwindigkeit.

10

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist die Tatsache, daß ihre Herstellung technisch wenig aufwendig realisiert werden kann. Das gewünschte Polymer wird in einem physiologisch verträglichen und mit dem Wirkstoff kompatiblen Lösungs- und/oder Quellmittel gelöst bzw. gequollen. Sofern die pharmazeutisch aktive Substanz temperaturunempfindlich ist, kann dies bei erhöhter Temperatur geschehen. Im Anschluß daran wird der Wirkstoff nach an sich bekannten Verfahren eingearbeitet; dies kann durch Einrühren, Einkneten, Einmengen oder ähnliche Verfahren geschehen. Sofern der Wirkstoff nicht temperaturempfindlich ist, kann auch die Einarbeitung des Arzneistoffs bei erhöhter Temperatur geschehen, weil dadurch die Aufnahmegeschwindigkeit erhöht wird.

25

Die resultierende Lösung bzw. Mischung wird nachfolgend in die geeignete Applikationsform gebracht. So können Tabletten gepreßt oder gegossen oder durch Granulation eines Pulvers hergestellt und gegebenenfalls anschließend mit einer geeigneten Dragee-Schicht überzogen werden. Auch die Abfüllung in Hart- oder Weichgelatine kapseln ist möglich. Bei erhöhter Temperatur flüssige Zubereitungen werden entweder zu Zäpfchen gegossen oder zu geeigneten Formlingen durch Strangpressen oder ähnliche Verfahren verarbeitet.

30

35

- 11 = 15.

Die resultierenden Mischungen können ebenfalls zu streichbaren, gießbaren oder verpreßbaren Massen verarbeitet werden.

05 Emulsionen, Suspensionen, Gele, Lösungen oder Aerosole werden ebenfalls in geeignet applizierbare Form gebracht.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

10

Die Freisetzungsgeschwindigkeit der verschiedenen Wirkstoffe aus unterschiedlichen Zubereitungen gemäß der Erfindung wurde nach der "Half Change"-Methode im rotierenden Körbchen (USP XX) bestimmt. Es konnten so
15 in vitro die unterschiedlichen Verhältnisse einer Magen-Darm-Passage simuliert werden.

Es resultierte aus den Untersuchungen eine Freisetzungskinetik praktisch 0ter Ordnung. Je nach Formulierung waren nach 5 bis 6 h 70 bis 90 % des eingesetzten Wirkstoffes freigesetzt. Durch Variation der Formulierung ließen sich auch erheblich längere Freisetzungzeiten erzielen. Sehr hohe Liberationsgeschwindigkeiten zu Beginn oder stark schwankende Liberationsgeschwindigkeiten im weiteren Verlauf der
25 Untersuchungen, wie sie bei zahlreichen bisher bekannten Retardformulierungen zu beobachten sind, traten nicht auf.

30 Beispiel 1

Man rührte 100 g Eudispert hv^R in 650 g Glycerin (80 - 90°C) ein und stellte eine homogene Lösung her. 100 g Indometacin wurden in 200 g Glycerin gelöst, in die
35 Polymerlösung eingearbeitet und in Formlinge zu 0,5 g oder in Kapseln gebracht.

Beispiel 2

05 100 g Klucel MF^R wurden unter Erwärmen in 900 g PEG 1.000 (Polyethylenglykol, mittleres MG: 1.000 D) gelöst. In 900 g dieser Mischung wurden 100 g Diclofenac-Na durch Rühren eingearbeitet und in Formen oder Kapseln zu 500 mg gebracht.

Beispiel 3

10 Unter Erwärmen wurden 50 g Methocel^R in 550 g PEG 2.000 (Polyethylenglykol, mittleres MG: 2.000 D) gelöst. In diese Mischung wurden 200 g Flufenaminsäure durch Kneten eingearbeitet.

15 Die Einzeldosis entspricht 0,1 g/0,4 g Zubereitung. Die Masse kann flüssig in Formen oder Kapseln gegossen werden oder erstarrt in Formen gepreßt werden.

Beispiel 4

20 0,1 g Eudragit RL PM^R wurden in 0,375 g PEG 1 000 (Polyethylenglykol, mittleres MG: 1 000 D) bei etwa 150 bis 200°C gelöst. In die erstarrende Mischung wurden 25 mg Chlordiazepoxid durch Kneten eingearbeitet und
25 die Mischung in Kapseln zu 500 mg abgefüllt.

Beispiel 5

30 Es wurde bei 150°C eine 8%ige Lösung von Polyethylen (mittleres MG: ca. 30.000 D) in flüssigem Paraffin hergestellt. In 0,51 kg dieser Zubereitung wurden 0,24 kg Tylose C^R und 0,24 kg Pectin suspendiert. In die kalte Mischung wurden 0,1 kg Indometacin durch Kneten eingearbeitet. Die plastische Masse wurde in
35 Hartgelatine-kapseln gepreßt. 0,5 g entsprachen 50 mg Wirkstoff.

- 15 -
- 17.

Beispiel 6

120 g Klucel LF^R wurden bei 180 bis 210°C in 880 g PEG 600 gequollen. In 250 g dieser Mischung wurden 250 g Mefenaminsäure eingerührt und die erstarrende Masse in Formen zu 0,5 g ausgegossen.

Beispiel 7

0,1 g Eudragit RS^R wurden in 0,375 g PEG 1500 bei etwa 180°C gelöst. In die Mischung wurde 25 mg Chlordiazepoxid eingearbeitet und in Formen zu 500 mg mit Hilfe einer Suppositorienpresse gepreßt.

Beispiel 8

Bei 100 bis 120°C wurden 10 g Eudispert hv^R in 90 g PEG 600 gelöst. Zu 0,3 g dieser Mischung wurden 200 mg Flufenaminsäure gegeben und die Masse in Formen zu 0,5 g gebracht.

Beispiel 9

Unter Erwärmen auf etwa 100°C wurde eine 10%ige Lösung aus Eudispert hv^R in Glycerin hergestellt. Zu 50 mg

dieser Mischung wurden 50 mg Ketoprofen gegeben und in Kapseln abgefüllt zu 100 mg.

Beispiel 10

In einer Schmelze aus 9 Teilen PEG 2000 und 1 Teil PEG 4000 wurden 15% Eudragit S^R gelöst. Zu 0,4 g dieser Mischung wurden 0,1 g Indometacin gegeben und Formlinge zu 0,5 g hergestellt.

Beispiel 11

05 Bei etwa 170 bis 200°C wurden 8 g Klucel HF^R in PEG 1000/Glycerin (im Gewichtsverhältnis 7 : 3) gequollen. Zu 500 g dieser Mischung wurden 500 g Ketoprofen gegeben. Die hieraus gefertigten Hartgelatine-

Beispiel 12

10 10g Methocel HG^R wurden unter Erwärmen (150 - 200°C) in PEG 600 gequollen. Diese Mischung wurde mit gleichen Gewichtsteilen flüssigem Paraffin homogenisiert. Zu 500 mg dieser Mischung wurden 300 mg Aminophyllin gegeben entsprechend einer Kapselfüllung von 800 mg

15 pro Einzeldosis.

Beispiel 13

20 10 g Eudragit RS^R und 0,2 g Carbopol 934^R wurden bei etwa 180°C in 100 g PEG 1500 gequollen. Zu 500 mg dieser Mischung wurden 300 mg Aminophyllin gegeben und in Kapseln zu 0,8 g abgefüllt. Ebenfalls wurden Formlinge gleichen Gewichts angefertigt.

Beispiel 14

25 Unter Erwärmen auf etwa 100°C wurde eine 5%ige Eudis-

30 pert hv^R Lösung hergestellt. Unter Zusatz von Tween 80^R (10%) wurde die Polymerlösung mit dem gleichen Teil flüssigem Paraffin homogenisiert. Zu 0,5 g Zubereitung wurden 0,5 g Griseofulvin gegeben und in Kapseln zu 1,0 g gefüllt.

35

Handwritten notes:
- 10g Eudragit RS
- 0,2g Carbopol 934
- 100g PEG 1500
- 500mg Mischung
- 300mg Aminophyllin
- 0,8g Kapseln
- 1,0g Kapseln
- 0,5g Zubereitung
- 0,5g Griseofulvin